

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année

1961

THÈSE

Pour le

N° 55

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

TRAN-THE- Anh Hoa, née TA-THI

Lauréate en Médecine tropicale en 1959

Née le 15 Mars 1934 à DONG Thanh (Sud Viet-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le 1960

LES SULFAMIDES DANS LE
TRAITEMENT DE LA LÈPRE

Président : M. G. LAVIER, Professeur

1961

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

TRAN-THE- Anh Hoa, née TA-THI

Lauréate en Médecine tropicale en 1959

Née le 15 Mars 1934 à DONG Thanh (Sud Viet-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le 1960

LES SULFAMIDES DANS LE
TRAITEMENT DE LA LÈPRE

Président : M. G. LAVIER, Professeur



1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.) Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof ^r à titre personnel) ..	ETTORI (J.)
" " (Prof ^r à titre personnel) ..	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Prof ^r à titre personnel) ..	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
(Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	N.
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales (Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
(Tenon	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopé- dique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et répa- ratrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)

...

MM.

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	
(Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants	
Malades)....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphili-	
tiques (St-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants	
Malades) ..	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-	
Bernard)..	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de	
l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)..	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	
(Salpêtrière)..	N. ,
(Boucicaut	LENÈGRE (J.)
(Broussais	SOULIÉ (P.)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales..(Cochin	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique	
et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)..	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et	
des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)..	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)
(Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales..(Foch (Suresnes) ...	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique	
(Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	
(Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture	
(St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale	
(Enfants Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ...	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpê-	
trière)....	MICHAUX (L.)

...

MM.

Clinique de rhumatologie médicale et sociale	(Cochin). COSTE (F.)
Clinique dtomatologique (Pitié).....	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	(Vaugirard). N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine).	LEMAIRE (A.)
Clinique uologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
" (Profr à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	(Lariboi-
	sière). SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	(Trousseau). TURPIN (R.)
Hygiène de médecine préventive	JOANNON (P.)
" (Profr à titre personnel)	DE PARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie) ..	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
" (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
" (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	(MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
" (Profr à titre personnel)	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
" (Profr à titre personnes)	BARGETON (D.)
" " " "	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
" (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie	
	expérimentale .. LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550219_0004

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS
ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (OLIVIER (G.)	Ophthalmologie	(BRÉGEAT (P.) (SARAUX (H.)
	(GAUTHIER- (VILLARS Mlle (pr. s. ch.	Orthopédie	(JUDET (R.) (RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique ...	(BUSSE (F.) (GOUYGOU (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)	Oto-Rhino-Laryn- gologie ...	DEBAIN (J.)
		Parasitologie	CHABAUD (A.)
Anesthésiologie .	VOURC'H (G.)		(BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CHATELIN (C.L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GERMAIN (A.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Bactériologie ...	(BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.) (pr. s. ch. (POLONOSKI (J.) (m. conf.		
Biologie appli- quée à l'Educa- tion et aux Sports.	PLAS (F.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Carcinologie	(DENOIX (P.) (MATHE (G.)		(GROSNIER (J.) (HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (RICHET (G.)
Dermato- Syphiligraphie ..	DUPERRAT (B)	Pathologie expérimentale ...	
Electro- Radiologie	LEDOUX- LEBARD (G.)	Pathologie médicale	(AUSSANNAIRE (M) (BOUR (H.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.)
Hématologie	(BILSKI- (PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.)		

	MM.		MM.
	(COUJARD (R.) (pr. s. ch.		(BROCARD (H.) (BUGE (A.)
Histologie	(MAROIS (M.) (RACADOT (J.)		(CASTAIGNE (P) (m. conf.
			(CATINAT (J.) (CONTAMIN (F)
Hydrologie	CORNET (A.)		(COURY (C.) (FREZAL (J.)
	(BOYER (J.) (pr. s. ch.	Pathologie	(HOUSSET (E.)
		médicale	(LAROCHE (Cl.)
Hygiène	(CORRE-HURST ((Mme L.)		(LESOBRE (R.) (MACREZ (C.)
			(NICK (J.) (PEQUIGNOT (H)
Maladies	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)		(pr. s. ch.
infectieuses ...			(ROYER (P.) (WOLFROMM (R.)
	(DEROBERT (L.) (pr. s. ch.		
	(HADENGUE (A.) (FOURNIER (E.)	Pneumo phtisiologie (	KREIS (B.)
Médecine légale.	(GUENIOT (M.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
		Psychiatrie	
		infantile	DUCHÉ (D.)
Médecine du		Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Travail	ALBAHARY (C.)		(CERNEA (P.) (CHAPUT (MmeA)
Neurologie	LHERMITTE (F)		(m. c. agr. (GRELLET (M.)
	(GRANJON (A.) (HERVET (E.)		
	(LE LORIER (G) (MORIN (P.)		
Obstétrique	(MUSSET (R.) (ROBÉY (M.)	Thérapeutique	(CHASSAGNE (F.) (LAMOTTE (M.)
	(THOYER-ROZAT ((J.)		
		Urologie	QUENU (L.)
	(JOSEPH (R.) (MANDE (R.)		
Pédiatrie-	(MOZZICONACCI		
Puériculture ...	(POLONOVSKI (ROSSIER (A.)		

MM.

Pharmacologie (BOISSIER (J.)
 (LECHAT (P.)
 Physiologie DEJOURS (P.)
 (GOUGEROT (L.)
 Physique médicale { m. conf., pr. s. ch.
 (KELLERSHOHN

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
 CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.) (RAVINA (J.)
	(ABOULKER (P)	Clinique ophtalmologique ...	(DESVIGNES (P) (OFFRET (G.)
	(AMELINE (A.)		
	{ pr. s. ch.		
Clinique chirurgicale ...	{ HUGUIER (J.)	Clinique oto-rhino-laryngologique	MAUDURO (R.)
	{ OLIVIER (C.)		
	{ PADOVANI (P)	Clinique pédiatrique et puériculture ...	LAPLANE (R.)
	{ POILLEUX (F)		
	{ ROUX (M.)		
	{ VERNE (J.M.)		
	(DOMART (A.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique médicale.	{ PERRAULT (M)		
	{ RAMBERT (P.)	Clinique urologique.	KUSS (R.)
	{ THIEFFRY (S)		
		Médecine légale	GAULTIER

IV. - PROFESSEURS DÉTACHÉS
 DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie HAUDUROY (P) Pr. s. ch.
 Pathologie chirurgicale RUDLER (J) Pr. s. ch.

...

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE :

M. BOLTANSKI (E.)
M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ... M. LENA (J.)

Secrétaires Mme BEURLAND (H.),
Melle CHAINTREUIL (G.),
Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires (Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
(QUIEVREUX (E.)

A la mémoire de ma mère,

dont la tendre sollicitude a auréolé mon enfance et qui
reste pour moi un guide et un exemple incomparables.

A mon père,

Docteur en Médecine de la Faculté de Paris.

En témoignage de ma profonde admiration et de toute ma
reconnaissance pour l'aide qu'il n'a cessé de me prodiguer
généreusement tout au long de mes études.

Je lui dédie de tout coeur ce modeste travail.

A mon mari,

dont l'aide efficace a grandement contribué à l'élaboration de cette thèse.

Qu'il trouve dans ce travail un témoignage de ma très profonde affection et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices qu'il s'est imposé.

A mes frères et soeurs,

A mon fils.

A Monsieur le Professeur G. LAVIER

Professeur de Pathologie exotique à la Faculté de Médecine
de Paris,

Membre de l'Académie nationale de médecine

Officier de la Légion d'Honneur.

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur SCHNEIDER (J.)

Médecin - assistant des Hôpitaux,

qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse et nous guider de ses conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

P L A N

I. INTRODUCTION

II. RAPPEL CLINIQUE :

- 1- Forme lépromateuse
- 2- Forme tuberculoïde
- 3- Forme indifférenciée

III. TRAITEMENT CLASSIQUE DE LA LÈPRE

- 1- Huile de chaulmoogra
- 2- Sulfones
- 3- Streptomycine
- 4- P.A.S.
- 5- Thioremicarbazone

IV. RAPPEL HISTORIQUE DE LA THÉRAPEUTIQUE SULFAMIDÉE DE LA LÈPRE

- 1- Para-amino phényl-sulfamide
- 2- Sulfathiazol et ses dérivés

V. SULFAMÉTHOPYRAZINE OU SULFAMÉTHOXYPYRIDAZINE

1- Propriétés :

- a) Pharmacologie
- b) Toxicité
- c) Absorption et élimination

2- Application dans le traitement de la lèpre :

- a) Traitement par administration ~~per~~ os :
 - mode d'administration et étude de la sulfa-
midémie
 - résultats thérapeutiques
 - tolérance

b) Traitement par injection intra-musculaire

- étude de la sulfaméthopyrazine
- résultats thérapeutiques

VI CONCLUSION

I- INTRODUCTION

La lèpre étant une des plus vieilles maladies connues de l'humanité, et étant donné que dans les périodes avancées, elle cause des mutilations et des difformités, elle a une place spéciale dans l'histoire.

Venue semble-t-il des deltas du NIL et du GANGE, l'endémie lépreuse s'est répandue peu à peu à travers les continents et atteint actuellement plusieurs millions d'individus.

Affection essentiellement chronique, son traitement nécessite un arsenal pluri-médicamenteux. Des thérapeutiques variées lui ont été opposées, dont l'huile de chaulmoogra est restée la base jusqu'à ces dernières années. C'est une de ces thérapeutiques d'introduction récente, que nous allons examiner : la sulfaméthopyrazine.

En effet, devant les résultats obtenus dans le traitement de la tuberculose d'une part, les parentés morphologiques et de coloration du bacille de KOCH et du bacille de HANSEN d'autre part, certains léprologues furent tentés d'utiliser les sulfamides, et plus récemment la sulfaméthopyrazine dans la thérapeutique de la lèpre.

Nous avons adopté le plan suivant pour notre travail :

après un rappel des formes cliniques et du traitement classique de la lèpre, nous nous proposons de rappeler les essais effectués et les résultats obtenus par les sulfamides et surtout par la sulfaméthopyrazine dans le traitement anti-lépreux. Nous essaierons ensuite d'établir un schéma général de la conduite du traitement.

Nous disons toute notre gratitude à Monsieur le Professeur SCHNEIDER pour les facilités qu'il nous a faites, son aide précieuse et ses conseils éclairés ont été un appoint sérieux pour la réalisation de ce travail.

II- RAPPEL CLINIQUE

Ce rappel clinique est fait selon la classification du congrès international de la lèpre tenu à la Havane en 1948.

Il existe deux types principaux de lèpre :

- la lèpre du type lépromateux (L)
- la lèpre du type tuberculoïde (T)

auxquels on doit ajouter un type indertéminé ou indifférencié

1- Lèpre lépromateuse

C'est la forme la plus évolutive et la plus contagieuse de la lèpre. Elle peut survenir d'emblée, mais souvent elle est secondaire à une forme indéterminée, plus rarement, à une forme tuberculoïde.

Cliniquement : elle se traduit par des lésions maculeuses, infiltrées, nodulaires, diffuses. Mais les lésions lépromateuses forment habituellement des nodules saillants plus ou moins volumineux, de couleur saumonée, rouge-cuivré ou brun-fauve, lisses à consistance ferme. Parfois les lésions sont étalées en placards peu saillants, lisses, bosselées ou même infiltrant la peau d'une façon diffuse. Les nodules et les

placards de la lèpre lépromateuse sont moins bien limités que ceux de la lèpre tuberculoïde. Les lépromes siègent électivement à la face et aux oreilles. Ils peuvent confluer, donnant un aspect très particulier au visage. Le cuir chevelu est habituellement épargné. Sur les membres, on observe également des nodules isolés ou agminés, et des infiltrations diffuses. La peau est sèche et les membres inférieurs ont souvent un aspect pachydermique. Ce type peut s'accompagner d'atteinte des nerfs périphériques. Les nerfs peuvent être hypertrophiés (cubital surtout, mais aussi sciatique poplitée externe et leurs rameaux nerveux cutanés superficiels ... etc.)

L'évolution est chronique, entrecoupée de poussées aiguës, fébriles et éruptives, souvent arthralgique avec la bacillémie. Les lépromes peuvent s'ulcérer. La lèpre lépromateuse associe très souvent aux lésions cutanées, des lésions muqueuses, des lésions oculaires, des adénopathies, une atteinte testiculaire.

Lésions histologiques : elles sont constituées par des infiltrats homogènes, composés en majorité de grandes cellules macrophagiques (cellules de VIRCHOW) disposées électivement autour des glandes sudoripares et des nerfs. D'une façon absolument constante, les infiltrats fourmillent de bacilles de

HANSEN disposés en globi.

Présence de bacille de HANSEN : dans le nez, dans une proportion de 75 à 80 % des cas.

Réaction de MITSUDA : négative dans tous les cas. Le retour à la positivité à la suite d'un traitement est un bon signe pronostique, mais il est exceptionnel.

2- Lèpre tuberculoïde

Elle constitue une forme très particulière, peu évolutive, peu ou pas contagieuse, peu bactérienne. Bien qu'elle puisse évoluer vers le type lépromateux, elle conserve habituellement durant toute son évolution, le type tuberculoïde de pronostic relativement bénin.

Sa symptomatologie cutanée est également polymorphe, réalisant des aspects maculeux, lichénoïdes, érythémato-papuleux, sarcoïdiques, nodulaires. Souvent ce sont des lésions saillantes, rose-violacé, très bien limitées, à surface régulière et lisse, fermes et infiltrées. Suivant l'épaisseur de l'infiltrat et de l'importance de la saillie, on distingue une forme "mineure" et une forme "majeure".

Un des caractères essentiels de la lèpre tuberculoïde est l'existence de troubles de la sensibilité et d'une hyper-

trophie des nerfs. Elle s'accompagne beaucoup plus rarement d'autres localisations graves de la lèpre.

Schématiquement, elle s'oppose à la lèpre lépromateuse par :

- sa structure histologique réalisant l'aspect d'une follicule tuberculoïde avec couronne lymphocytaire. Il n'y a pas de grandes cellules macrophagiques de ^RVICHOW. Les bacilles sont rares ou absents.
- absence habituelle de bacilles dans le nez.
- réaction de MITSUDA positive. Seule a de la valeur, une réaction tardive, à lire après quatre semaines.

3- Lèpre indéterminée : (Border-Line de WADE)

Le type indéterminé serait une transformation de la lèpre tuberculoïde "majeure". Il se traduit par des lésions saillantes parfois assez mal limitées. Les bacilles sont toujours présents dans l'infiltrat cutané, souvent très nombreux, mais sans formation de globi. Dans le nez, les bacilles sont présents dans 35 % des cas.

La réaction de MITSUDA reste négative ou, dans quelques

cas, faiblement positive.

Ce type se transforme souvent en lèpre lépromateuse.

Dans toutes les formes de lèpre, on peut observer de graves troubles trophiques qui siègent à la face (atteinte des os du nez), aux membres : soit sous forme de maux perforants, soit d'ostéite localisée ou étendue, cause de mutilations souvent sévères et irréversibles.

III- TRAITEMENT CLASSIQUE DE LA LÈPRE

L'ancienneté de l'endémie lèpreuse, son importance sociale, justifient largement les efforts réalisés dans le domaine de la thérapeutique.

1- Huile de Chaulmoogra

De très longue date, les médecins Hindous ont employé l'huile de chaulmoogra. Celle-ci ou ses dérivés, employés sous forme d'huile, ont été pendant longtemps les seuls médicaments actifs. Jusqu'à ces toutes dernières années, les chaulmoogriques étaient seuls utilisables et ont permis, lorsqu'ils étaient administrés à des doses adéquates et pendant des périodes de temps suffisamment longues, d'obtenir de très grandes améliorations voire même nombre de guérison. L'inconvénient majeur des chaulmoogriques était dû au fait qu'il fallait les injecter par voie intra-veineuse, de préférence la voie intra-musculaire et répéter ces injections au moins deux et mieux, trois fois par semaine pendant des années.

2- Sulfones

Un progrès considérable fut donc réalisé dans le traitement de la lèpre, lorsque, à la suite des travaux de FAGET, fut démontrée l'action antilépreuse des sulfones.

Les premiers essais furent effectués avec la Promine découverte en 1941, elle présentait l'inconvénient de ne pouvoir être introduite que par la voie parentérale.

Puis la Diasone fut essayée et ensuite la sulphétrone (ou cimédone) qui, toutes les deux, avaient l'avantage de pouvoir être administrées per os. Cependant, malgré leur activité, ces premiers corps n'ont pu être utilisés à une grande échelle en raison de leur prix de revient élevé.

A partir de 1948, on entreprit l'expérimentation de la Diamino-diphényl-sulfone ou sulfone-mère ou D.D.S., substance active des corps précités. Pour diminuer la toxicité de la sulfone-mère, certains auteurs l'associent à une sulfone monosubstituée (par exemple association de Disulone et de 1500 F). En effet, les sulfones monosubstituées ont une action propre, indépendante de la libération de sulfone-mère qui serait de l'ordre de 10 %, d'où l'intérêt d'une association sulfone-mère-sulfone monosubstituée, ce qui permet d'obtenir une toxicité

nettement abaissée pour une dose de produit actif identique, ce qui est particulièrement utile en cas de réaction lépreuse.

Enfin, pour clore le chapitre des sulfones, nous disons un mot des modes d'administration "retard" particulièrement utiles quand on s'adresse à un grand nombre de malades qu'on ne peut surveiller :

= La D.D.S. peut s'employer en suspension dans l'eau physiologique gélifiée à 20 %, soit 1,20 g dans 10 cc à injecter une fois par semaine. (FLOCH)

= Elle peut s'employer en suspension huileuse dans du chaulmoograte d'éthyle. Une injection bimensuelle.

(Institut MARCHOUX)

= Elle peut, enfin, s'administrer à doses massives per os une fois par semaine 800 mg ou deux fois 600 mg.

(FLOCH)

3- Streptomycine

La Streptomycine fut essayée dans la lèpre, mais ne donna pas des résultats satisfaisants.

4- P.A.S.

Le P.A.S. également, mais ne montra pas d'action remarquable.

En outre, l'administration prolongée de ces derniers n'était pas sans inconvénients.

5- Thiosemicarbazone

Enfin, la Thiosemicarbazone, après les résultats encourageants obtenus dans le traitement de la tuberculose encouragea les léprologues à l'essayer à la fin de 1949. On l'utilise surtout dans les formes sulfono-résistantes ou associée avec les sulfones.

Nous insisterons enfin, sur l'importance des traitements associés et complémentaires (hygiéno-diététique, vitaminique, antianémique, physiothérapique, orthopédique et chirurgical).

IV- RAPPEL HISTORIQUE DE LA THÉRAPEUTIQUE SULFAMIDÉE DE LA LÈPRE.

L'avènement de la thérapeutique sulfonée de la lèpre a rejeté dans l'ombre les essais plus anciens des médicaments sulfamidés, lesquels, d'ailleurs, avaient été employés avec des succès divers :

1- Para-amino-phényl-sulfamide

Les premières tentatives de traitement ont été faites avec le 1162 F, peu de temps après sa découverte, par CHORINE en France en 1942. D'après cet auteur, chez les lépreux, la para-amino-phényl-sulfamide, utilisée localement, guérit les plaies infectées aussi rapidement que chez les sujets sains. Mélangé avec la vaseline, il donne d'excellents résultats dans le traitement des brûlures si fréquentes chez les lépreux, et guérit tous, ou presque, les ulcères lépreux et 50 % des maux perforants.

Mais l'action du 1162 F sur le bacille de HANSEN lui-même, n'est manifeste qu'avec une concentration suffisamment élevée.

Une telle concentration étant impossible à atteindre chez l'homme par l'administration per os du médicament, CHORINE essaya d'employer le 1162 F dissous à 12 % dans une solution d'acétamide à 60 % injectée par voie intra-dermique, tous les deux ou trois jours. Il aboutit à la conclusion suivante : le para-amino-phényl-sulfamide agit sur les lésions lépreuses quand sa concentration dans les tissus malades est assez élevée, concentration qu'il est possible d'atteindre par injection intra-dermique ; il peut être utilisé au même titre que l'huile de chaulmoogra.

Le même produit fut essayé aux Etats-Unis par FAGET sur 20 lépreux. D'après lui, il agit plutôt sur les infections secondaires compliquant la lèpre, et semble donner des complications toxiques plus fréquentes et plus sévères dans la lèpre que dans les autres maladies infectieuses. En effet, au cours de cette expérimentation, FAGET a trouvé 9 cas de réaction lépreuse sur les 20 malades traités.

Trois ans plus tard, en 1945, l'emploi du 1162 F dans le traitement de la lèpre fut définitivement abandonné avec FLANDIN qui démontra que ce sulfamide provoque, lorsqu'il est injecté "in situ", des affaisslements analogues à ceux que l'on observe avec beaucoup d'autres substances, et lorsqu'il est

administré par voie générale, provoque, surtout en cas de traitement prolongé, un abaissement de la leucocytose et surtout de la polynucléose. Or, dans la lèpre, on note déjà une leucopénie, une granulopénie et une augmentation du taux de monocytes riches en bacilles de HANSEN, la sulfamidothérapie prolongée aggrave donc cet état lépreux. Cette aggravation peut se manifester par :

- = la réapparition des bacilles de HANSEN, si le malade est déjà blanchi.
- = la survenue de poussées fébriles, de complications tuberculeuses.
- = la réactivation d'anciennes lésions lépreuses.
- = l'apparition de nouveaux foyers ou
- = une septicémie lépreuse aiguë.

2- Sulfathiazol et ses dérivés

Plusieurs années après l'échec du 1162F, les léprologues essayèrent d'utiliser le sulfathiazol.

SCHUPPLI a fait disparaître rapidement, chez un jeune homme atteint de lèpre "mixte", un ulcère lépreux de la jambe par des poudrages de sulfathiazol (cibazol). Ce produit, admi-

nistré per os, a provoqué des réactions thermiques à chaque dose de 1 g, tandis que l'ultraseptyl n'a pas eu cet effet. SCHUPPLI pense qu'il s'agit, non pas d'une réaction d'Herxheimer, mais d'une fièvre sulfamidique par réaction antigène-anticorps. En débutant avec des doses très faibles progressivement augmentées, on a pu poursuivre le traitement qui a donné une amélioration clinique nette, une régression des nodules et des troubles sensitifs. Les bacilles se sont raréfiés au niveau des sécrétions nasales.

En 1945 en Argentine, ALLER ATUCHA traita localement :

- = les macules par friction avec de la crème aqueuse à 15 % de sulfathiazol, après grattage.
- = les infiltrations par friction avec la même crème
- = les lépromes par application locale d'un gel de sulfathiazol à 15 % après incision chirurgicale
- = les ulcères lépreux par application avec de la gelée de mucilage gommeux
- = le pemphigus ulcéré
- = les maux perforants plantaires
- = les processus oculaires lépromateux par instillations oculaires d'une suspension huileuse à 10 % de sulfathiazol.

Par voie générale, il obtenait une concentration sanguine de 4 mg par 100 cc de sang, par injection intra-veineuse d'une solution de sel sodique à 5 % de sulfathiazol. Il a ainsi associé ce médicament à l'huile de chaulmoogra injectée par voie intra-musculaire et au propidon. Enfin, il a utilisé le sulfathiazol injecté par voie intra-musculaire chez les malades mis tout d'abord au régime lacté intégral, puis au régime lacto-végétarien.

Au terme de ces essais, ALLER ATUCHA conclut que l'emploi local du sulfathiazol de façon méthodique et continue, a une action manifeste sur les lésions lépreuses ; car il y a disparition de l'infiltration des tissus, cicatrisation des ulcères, disparition des troubles subjectifs. Avec une concentration sanguine élevée, on arrive à modifier quelques manifestations de la lèpre.

Mais les sels sodiques du sulfathiazol sont caustiques et donnent des nécroses après injection intra musculaire. C'est pourquoi SOUZA LIMA, au Brésil, utilisa, la même année, un dérivé cinnamylidénique du sulfathiazol, le soluthiazamide, une solution à 20 % de sulfathiazol base, et dont le pH est compris entre 6 et 7.

Le soluthiazamide fut administré de la façon suivante :

= en injection intra-veineuse, six fois par semaine.

= des séries de trois semaines, séparées par un repos d'une semaine.

= la dose initiale est 1 cc, à augmenter progressivement jusqu'à 5 cc chez l'enfant et 10 cc chez l'adulte.

En même temps que le traitement, il faut contrôler

= le nombre des hématies et le taux d'hémoglobine.

= les urines.

= la sulfamidémie.

Le traitement fut arrêté dès l'apparition des troubles rénaux ou d'une chute des hématies au-dessous du chiffre de trois millions.

SOUZA LIMA a appliqué ce traitement sur les malades résistants à l'huile de chaulmoogra et conclua que le soluthiazamide est bien toléré, qu'il donne des résultats favorables dans les cas lépromateux avancés ou progressifs dont l'évolution se trouve stoppée. Les lépromes, les placards infiltrés, les nodules sous-cutanés sont les éléments cutanés qui réagissent le mieux au traitement : ils perdent leur infiltration environnante et s'affaissent. Il y a cicatrisation des ulcères

tions léprotiques et des lépromes en voie d'ulcération et même de certains maux perforants plantaires. Les ulcérations oculaires deviennent rares et même disparaissent sans récurrence. Enfin, il y a amélioration des lésions nasales.

Dans cette première note, le temps d'observation des malades est trop court pour permettre une appréciation définitive et SOUZA LIMA estime qu'il faut continuer cette expérimentation.

Le travail de SOUZA LIMA fut complété et vérifié par d'autres auteurs :

PAULUCCI, en 1947, au Brésil, essaya le soluthiazamide à 10 % de sulfathiazol-base par voie intra-veineuse, une injection par jour, sur huit malades présentant tous des infiltrations lépreuses généralisées, diffuses, avec rhinites croûteuses et douleurs rhumatoïdes des membres inférieurs.

Après un certain délai de traitement, il observa d'aussi bons résultats que ceux obtenus par SOUZA LIMA, c'est-à-dire une parfaite tolérance du soluthiazamide, une nette amélioration clinique : aplatissement et même cicatrisation des lépromes, disparition de l'infiltration, des douleurs, de l'obstruction nasale.

Encore au Brésil, ARMIN-NIEMEYER, en 1947, associa la

vitamine D (stérogyl) au soluthiazamide, en partant du principe de la thérapeutique du lupus tuberculeux, préconisé par CHARPY.

Son expérience porte sur deux malades, mais comme les résultats sont prometteurs, il n'hésite pas à généraliser à tous les cas de lèpre. D'après lui, un traitement de la lèpre par le soluthiazamide en injection intra-veineuse est d'une valeur réelle et d'un extraordinaire profit pour l'affaïssement des lépromes et l'amélioration des signes objectifs de la lèpre tuberculoïde. Avec le stérogyl, employé par voie orale, sous forme de solution alcoolique, le traitement doit être prolongé. Et l'association de ces deux médicaments donne de bons résultats et peut être utilisée dans le traitement de la lèpre soit associés au traitement classique chaulmoogra et ses esters, soit après la streptomycine.

Enfin, au Ve congrès international de la lèpre à la Havane en 1948, LAVIRON et SCHNEIDER rapportèrent, à leur tour, les résultats qu'ils ont obtenus dans le traitement de la lèpre avec les deux dérivés du sulfathiazol :

En janvier 1947, LAVIRON et SCHNEIDER ont commencé une série d'essais de traitement de la lèpre par des injections intra-veineuses de solution de sulfathiazol. Tous les malades

reçoivent pendant une période de six mois à un an, trois fois par semaine, une injection intra-veineuse de 10 cc d'une solution à 20 % de sulfathiazol.

Deux sels ont été expérimentés :

= un dérivé cinna mylidémique

= un dérivé sodé.

L'expérimentation porte sur 38 malades qui ont été régulièrement suivis. La tolérance a été parfaite dans la grande majorité des cas. Voici les résultats :

21 malades ont été traités au sulfathiazol sodé :

= 13 étaient atteints de forme lépromateuse, tous ont reçu de 130 à 150 injections et tous ont été améliorés inconstablement, sauf un.

= 8 étaient de forme nerveuse maculaire (tuberculoïde), ils ont reçu les mêmes doses de médicament et on constata 7 améliorations.

Dans les formes lépromateuses, la recherche du bacille de HANSEN est devenue négative pour le mucus nasal dans quatre cas sur treize, et dans les neuf autres cas, le nombre de bacille a diminué.

Dans la série de 17 malades traités au sulfathiazol cinnamyliénique ou soluthiazomide :

= sur 11 lépromateux, 3 ont été très améliorés et 7 nettement améliorés.

= sur 6 cas atteints de forme tuberculoïde, 4 ont été très améliorés et 1 légèrement.

La bacilloscopie montre, chez les lépromateux, une diminution du nombre de bacille dans dix cas sur onze.

Au terme de ces deux expérimentations, ces auteurs conclurent que le sulfathiazol est actif et il leur semble que le dérivé cinnamylidénique donne des résultats plus rapides que le dérivé sodé. Le sulfathiazol paraît plus efficace que les chaulmoogriques dans les formes lépromateuses, car les résultats obtenus dans le même temps, sont plus rapides et plus importants. En particulier, l'action sur les bacilles est plus rapide qu'avec les dérivés du chaulmoogra.

Cependant, avec le dérivé cinnamylidénique du sulfathiazol, il faut attendre plus de 4 à 5 mois pour obtenir les premiers symptômes d'amélioration. D'autre part, il s'agissait d'un produit utilisable seulement par voie intra-veineuse et s'éliminant très rapidement, ce qui nécessitait la répétition très fréquente des injections.

Tous ces arguments s'opposaient à l'utilisation pratique du sulfathiázol dans les traitements de "masse" de la lèpre

et justifiaient la recherche d'un médicament ayant une plus longue durée d'action.

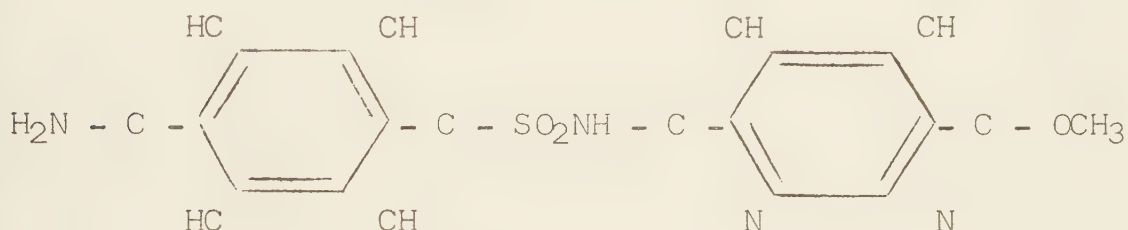
Ce n'est que onze ans plus tard, en 1956, que la découverte de la sulfaméthopyrazine permettait de reprendre des essais thérapeutiques de la lèpre par un sulfamide.

V- LA SULFAMÉTHOPYRAZINE OU SULFAMÉTHOXYPYRIDAZINE

1- Propriétés

a) Pharmacologie :

Le 7522 RP est la para-amino-benzène-sulfamido-3 méthoxy-6 pyridazine et répond à la formule développée :



Connu aussi sous le nom de sultirène (spécia) ou Kynex (Lederle).

Son poids moléculaire est de 280,30.

La sulfaméthopyrazine possède des propriétés physico-chimiques suivantes :

c'est une poudre cristalline, légèrement jaune ; elle n'est pas hygroscopique et possède une saveur très amère.

Son point de fusion s'établit à 181 - 182° C. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, le chloroforme, l'éther .. etc.

et soluble dans la diméthyl-formamide.

b) Toxicité :

Elle est peu toxique aux doses thérapeutiques. La toxicité aiguë du 7522 RP a été étudiée chez la souris. Selon que le produit est administré par voie sous-cutanée ou buccale, les doses léthales 50 % calculées par kg de poids corporel sont respectivement de 1 g à 2,20 g. La dose léthale 50 % par voie intra-veineuse, après injection unique, est comprise entre 1 g et 2 g par kg de poids.

c) Absorption et élimination du 7522 RP

Administré per os, il est absorbé en totalité par le tractus gastro-intestinal et donne une sulfamidémie rapidement élevée et persistante.

C'est ainsi que chez l'homme, après ingestion d'une dose unique de 1 g, on obtient des sulfamidémies moyennes (en mg par litre) de :

34 mg	à la	1ère	heure
55 mg	"	3ème	"
36 mg	"	12ème	"
29 mg	"	18ème	"
17 mg	"	36ème	"

Courbe de Sulfamidémie après injection
d'une dose unique d'un gramme
de médicament -



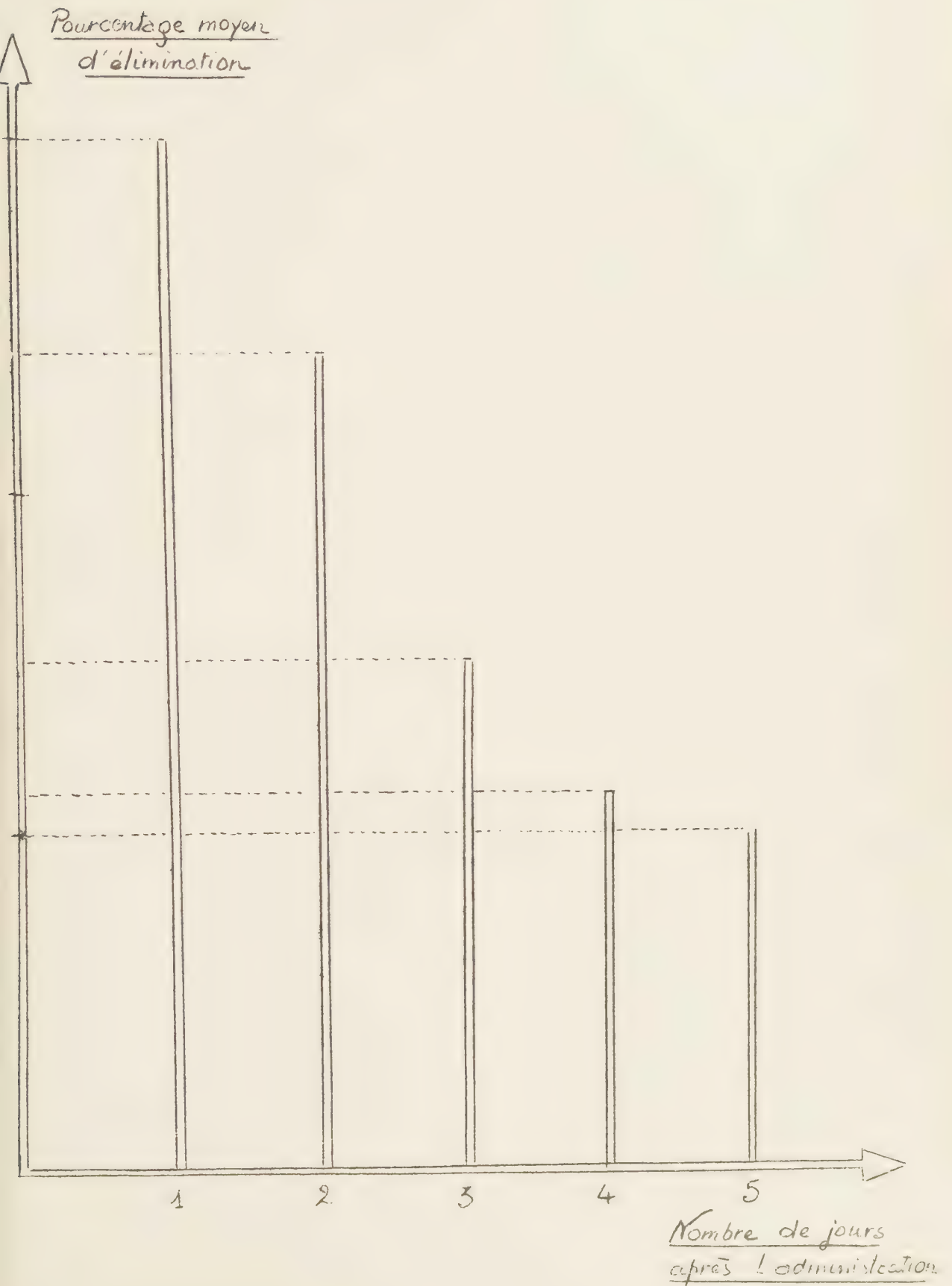
Le 7522 RP n'est que faiblement acétylé dans l'organisme. C'est ainsi que chez le lapin une dose de 300 mg par kg de poids, injectée par la voie intra-veineuse, n'est acétylée, six heures plus tard que dans la proportion de 28 %, alors que dans les mêmes conditions d'expérience la sulfaméthazine est acétylée en totalité.

Chez l'homme, après l'administration d'une dose unique de 1 g, la proportion de dérivé acétylé ne représente que 6 % de la sulfamidémie totale. Cette faible acétylation constitue une des importants avantages du 7522 RP, si l'on considère que les dérivés acétylés, d'une part sont inactifs, d'autre part servent d'amorce aux cristallisations dans les voies urinaires.

L'élimination urinaire de la sulfaméthopyrazine s'effectue selon un rythme très lent. Chez l'homme, après l'administration d'une dose unique de 0,50 g on retrouve dans l'urine:

le	1 ^{er}	jour	30 % de la dose injectée		
le	2 ^e	jour	24 %	"	"
le	3 ^e	jour	15 %	"	"
le	4 ^e	jour	11 %	"	"
le	5 ^e	jour	10 %	"	"

Courbe d'élimination urinaire du médicament
exprimée en pourcentage de la dose administrée -



Ce qui donne un pourcentage d'élimination cumulée de :

30 %	1e	1 ^{er}	jour
54 %	1e	2 ^e	jour
69 %	1e	3 ^e	jour
80 %	1e	4 ^e	jour
90 %	1e	5 ^e	jour.

L'étude de l'excrétion rénale fait enfin apparaître une remarquable solubilité de la sulfaméthopyrazine dans les urines. En effet, l'administration au chien d'une dose de 5 fois supérieure aux doses thérapeutiques, ne provoque pas de cristallurie, bien que la teneur des urines en sulfaméthopyrazine soit alors très élevée.

Ainsi le médicament se révèle comme un sulfamide polyvalent, actif à faible dose, bien toléré par l'organisme, procurant une sulfamidémie rapidement élevée et largement étalée dans le temps ainsi qu'une sulfamidurie durable.

En outre, il se signale par la réelle commodité de son utilisation : une ou deux prises quotidiennes seulement.

Mais l'excrétion rénale de la sulfaméthopyrazine restée à l'état libre s'opère très lentement il est donc indispensable de :

- = surveiller attentivement son emploi chez les malades présentant une insuffisance rénale, celle-ci pouvant entraîner une accumulation anormale et dangereuse du médicament.
- = assurer une diurèse élevée en faisant boire régulièrement aux malades, pendant toute la durée du traitement, une quantité abondante de liquide.
- = effectuer un contrôle périodique de la formule sanguine lors des traitements prolongés.
- = surveiller attentivement l'emploi chez les sujets à terrain allergique, susceptibles de présenter sous l'influence du médicament des phénomènes de sensibilité se manifestant plus particulièrement par des réactions cutanées.

2- Application de la Sulfaméthopyrazine

dans le traitement de la lèpre.

Ces remarquables propriétés de la sulfaméthopyrazine viennent ranimer l'intérêt de la thérapeutique sulfamidée dans le traitement anti-lépreux, rejetée dans l'ombre depuis l'avènement des sulfones.

En effet, après l'observation forfuite d'un cas de tuberculose aiguë remarquablement améliorée par la sulfaméthopyrazine, SCHNEIDER, LANGUILLON et CLARY étudièrent l'action de ce sulfamide dans la lèpre.

Cette expérimentation comporta plusieurs séries d'essais, d'abord par l'administration per os, puis par injection intramusculaire de suspensions aqueuses insolubles du médicament.

a) Traitement par administration per os

Les premiers essais furent commencés au mois de Mars 1958 à l'Institut Marchoux de Bamako, sur dix malades qui n'avaient jamais encore été traités, dont six sont atteints de lèpre tuberculoïde et quatre de lèpre lépromateuse.

Mode d'Administration et Etude de la Sulfamidémie

Au cours de ces premiers essais, les doses du médicament employées ont été progressivement établies en fonction de la sulfamidémie.

A la lumière des résultats obtenus avec ce sulfamide dans le traitement d'autres affections microbiennes, SCHNEIDER, LANGUILLON et CLARY s'étaient proposés d'obtenir une sulfa-

midémie stable, voisine de 30 mg par litre de sang, et c'est ainsi, qu'à la suite de tâtonnements successifs, la posologie a été fixée. Le médicament a été utilisé par voie orale, sous forme de comprimés dosés à 0,250 g de sulfaméthopyrazine.

Au cours de la deuxième semaine, la dose quotidienne est ramenée à 0,50 g en une prise, la sulfamidémie obtenue tombe alors à 40 mg/l.

La troisième semaine, ces auteurs ont donné 0,50 g un jour sur deux. Ce rythme de distribution fut répété les quatrième et cinquième semaines : dans ces conditions, la sulfamidémie s'abaissa progressivement à 25 mg/l à la fin de la troisième semaine, à 20 mg/l à la fin de la quatrième semaine, à moins de 10 mg/l à la fin de la cinquième semaine.

A partir de la sixième semaine, ils ont essayé une nouvelle posologie : 1 g tous les quatre jours. Avec ce mode d'administration, la sulfamidémie tomba aux environs de 20 mg/l le quatrième jour après la prise du médicament.

A la fin de cette première série d'essais, ces auteurs ont adopté la posologie qui leur a paru la meilleure, celle-ci comportant l'administration, en une prise, d'une dose de 0,750 g un jour sur deux. Ce mode d'administration permet en effet d'obtenir une sulfamidémie satisfaisante : le chiffre

moyen pour les dix malades étant 40 mg/l de sulfamide libre, 24 heures après la prise et 25 mg/l 48 heures après, au moment de la prise suivante, soit une sulfamidémie moyenne de 32 mg/l pendant la période de 48 heures.

Ainsi, une sulfamidémie moyenne de 32 mg/l était maintenue pendant 48 heures. Il a été impossible d'espacer plus, les prises du médicament. Et c'est cette posologie, 0,750 g tous les deux jours, qui a été adoptée pour la suite du traitement de ces dix premiers malades.

- RÉSULTATS DE LA 1^{ère} SÉRIE D'ESSAIS DU MOIS

DE MARS 1958 AU MOIS DE JANVIER 1959

A L A D E S				P O I D S				
N O M S	A G E	S E X E	F O R M E D E L E P R E	Date du début du traitement	Dose totale du médica- ment administrée à la date du 31 janvier 1959	Résultats obtenus à la date du 31 janvier 1959	Début du Traitement	31 janvier 1959
					en g		en kg	en kg
I...DEM	55	M	T	6-3-58	104	Amélioration +++	55	58
D...DIAR	18	M	T	6-3-58	106,50	Amélioration +++	41	49
K...DIAR	25	M	T	6-3-58	101,50	Amélioration +++	60	66
M...SYL	26	M	T	6-3-58	106,50	Amélioration +++	53	55
A...KON	20	M	T	6-3-58	106,50	Amélioration +++	53	56
M...KAM	18	M	L	6-3-58	106,50	Amélioration +++	41	48
M...SISSO	18	M	L	6-3-58	107	Amélioration ++	46	49
M...TRAD	30	M	L	6-3-58	107	Amélioration +	60	61
S...DIAR	30	M	L	6-3-58	106,50	Amélioration ++	55	57
....CONLI	30	M	T	6-5-58	90	Amélioration +++	60	63

Résultats : (voir tableau récapitulatif)

Il ressort de cette première série d'observations que les six cas de lèpre tuberculoïde ont été très nettement améliorés dès les premières semaines du traitement : on observe un affaîssement, une perte d'activité et la disparition de la bordure des taches cutanées, avec atténuation et disparition de l'achromie. En même temps, la médication a agi sur les symptômes nerveux et, en particulier, l'hypertrophie des nerfs qui a beaucoup diminué.

Pour les quatre malades atteints de forme lépromateuse, l'amélioration a été extrêmement nette pour trois d'entre eux. On a assisté à l'affaîssement des lépromes et à la disparition de la plupart d'entre eux. Dans une seule observation, l'amélioration a été moins rapide (le n° 8 du tableau précédent), mais celle-ci continue à se faire progressivement et le traitement a été poursuivi.

En ce qui concerne les examens bactériologiques, on a assisté, pour les quatre formes lépromateuses, à une diminution nette du nombre des bacilles, surtout dans le mucus nasal ; chez l'un de ces malades, on n'a plus retrouvé de bacilles dans le mucus nasal huit mois après le début du traitement.

Parallèlement à l'action sur les lésions lépreuses proprement dites, ces auteurs ont enregistré une amélioration considérable de l'état général. Comme le montrent les chiffres inscrits dans le tableau récapitulatif, tous les malades ont pris du poids pendant la période du traitement, cette prise pondérale ayant souvent été très importante.

L'étude de la vitesse de sédimentation globulaire et de la réaction de MIDDLE BROOK-DUBOS a permis de vérifier par ailleurs, l'action favorable du traitement.

Tolérance

La tolérance clinique a été absolument remarquable, on n'a pas constaté le moindre symptôme d'intolérance digestive, cutanée ou autre. Fait plus important encore, aucun malade n'a présenté de réactions lépreuses pendant toute la durée du traitement.

Parallèlement à cette excellente tolérance clinique, il n'y a pas eu de répercussions nocives de la thérapeutique sur les grandes fonctions organiques :

- Fonctions urinaires : Pas d'anomalie au cours des examens cliniques et cytologiques des urines, et des dosages d'urée sanguine.

- Fonctions hépatiques : Pas de perturbation des épreuves fonctionnelles du foie : réaction de gros de Mc LAGAN...

- Fonctions hématopoïétiques : Il n'y a eu ni anémie, ni leucopénie, ni modification de la formule leucocytaire.

Ainsi, les caractéristiques essentielles qui ressortent de cette première expérimentation sont :

= l'excellente activité du médicament, particulièrement nette dans les formes tuberculoïdes

= sa remarquable tolérance, tant clinique que biologique

= le fait que, dans cette première série d'essais, le médicament a été très actif sans jamais déclencher de réaction lépreuse.

Devant l'excellence de ces premiers résultats, SCHNEIDER, LANGUILLON et CLARY ont continué à poursuivre le traitement et l'observation de ces dix premiers malades et ont appliqué le même traitement à 51 nouveaux malades, les résultats de ces nouveaux essais ont été rapportés dans la deuxième note (n° 21 de la bibliographie).

Pour les dix premiers malades : tous les tuberculoïdes sont guéris cliniquement depuis plusieurs mois ; il est, chez eux, impossible actuellement de trouver la moindre trace cutanée de l'existence de la lèpre. D'autre part, les examens his-

tologiques ont montré une "restitutio ad integrum" de la peau.

Par contre, les lépromateux ont été moins sensibles à la thérapeutique :

Observation 7 (voir tableau récapitulatif précédent)

Le malade a été très notablement amélioré sur le plan clinique et l'on a enregistré la disparition des bacilles dans le mucus nasal ainsi qu'une raréfaction considérable des bacilles de HANSEN dans la peau où l'on ne les retrouve plus que rares et sous forme de cocci.

Observation 9

Lui aussi, a été amélioré pendant les premiers mois, mais son état étant stationnaire et la guérison clinique est loin d'être en vue, alors que l'on a assisté à la négativation du mucus nasal et à l'amélioration de l'état bactériologique de la peau.

Observation 8

Le malade a quitté l'hôpital après une nette amélioration et n'a pas été revu depuis.

Observation 6

Après une amélioration, a présenté une rechute clinique

en novembre 1959 ; il est toujours en traitement, et son état s'améliore à nouveau.

Pour les 51 nouveaux malades : on a appliqué le même traitement, c'est-à-dire, 0,750 g de sulfaméthopyrazine per os, toutes les 48 heures. Parmi eux, il y a 24 tuberculoïdes, 19 lépromateux et 8 indifférenciés.

Sur les 24 malades atteints de lèpre tuberculoïde, il y en a 22 en traitement depuis plus de six mois ; ils ont reçu en moyenne entre 110 g et 160 g de sulfaméthopyrazine. Parmi eux, sept ont totalement guéri et ne présentent, à l'heure actuelle, aucun signe clinique cutané permettant de faire le diagnostic de lèpre. Sur ces sept malades, dont les plus anciens avaient 16 mois de traitement, d'autres un an et certains même huit mois, il en est trois dont la guérison a été obtenue de façon extrêmement rapide :

- = six mois pour l'un,
- = huit mois pour l'autre,
- = onze mois pour le troisième.

Les 14 autres sont très améliorés, en voie de guérison. On a, cependant, noté un échec dans cette série : il s'agit d'un enfant de 10 ans, qui a reçu une dose totale de 127 g de sulfaméthopyrazine sans que son état ait été sensiblement amé-

lioré. Les deux derniers malades atteints de lèpre tuberculoïde ont été mis plus récemment au traitement : tous deux sont aussi déjà améliorés.

Parmi les 19 nouveaux malades traités atteints de lèpre lépromateuse, il en est 13 qui ont déjà de dix à treize mois de traitement et, une fois encore, si l'on a constaté une action indiscutable de médicament, celle-ci s'est montrée moins régulière que dans les formes tuberculoïdes : parmi ces 13 malades, six ont été très franchement améliorés du point de vue clinique et certains d'entre eux ont bénéficié du traitement sur le plan bactériologique : négativation du mucus nasal, raréfaction des bacilles dans la peau (chez deux d'entre eux), négativation du mucus nasal et de la peau (chez un malade), et ceci lors des trois examens successifs après neuf mois de traitement ; par contre, quatre malades ont présenté une amélioration clinique beaucoup moins importante, bien que chez deux d'entre eux on ait constaté la négativation du mucus nasal sans modification de l'état bactériologique de la peau ; pour les trois autres lépromateux, les résultats sont mauvais puisque ces auteurs avaient enregistré une amélioration clinique extrêmement discrète dans un cas et deux décès :
= 1'un décédé après un an de traitement de cachexie, sans que

l'on ait observé d'amélioration clinique.

= l'autre décédé aussi dans un état de cachexie après huit mois de traitement, sans modification des symptômes de la lèpre.

Enfin, ils ont noté que deux malades de cette série ont présenté une réaction lépreuse au 4ème mois du traitement, fait qui n'avait pas été enregistré jusqu'à présent.

b) Traitement par injection intra-musculaire

Mais ce mode d'administration per os de la sulfaméthopyrazine, toutes les 48 heures, n'est pas praticable dans un traitement de "masse" de la lèpre. Aussi, SCHNEIDER, LANGUILLON et CLARY cherchèrent-ils à administrer le médicament sur un rythme plus espacé, et pour cela, ils ont fait préparer des suspensions insolubles de sulfaméthopyrazine pour injections intra-musculaires. Ces auteurs ont employé deux types de suspensions aqueuses insolubles :

= une suspension à 25 % de sulfaméthopyrazine

= une suspension à 23 % d'un sel de la sulfaméthopyrazine
: l'acétyl-sulfaméthopyrazine.

Etude de la sulfamidémie

La sulfamidémie fut étudiée après l'injection d'une dose

unique de médicament, puis au cours du traitement.

Avec des suspensions de sulfaméthopyrazine, les essais ont commencé le 18 avril 1959 et se sont poursuivis jusqu'au mois de janvier 1960, sur dix malades dont :

- 4 sont atteints de forme tuberculoïde,
- 5 de forme lépromateuse,
- 1 de forme indifférenciée.

Lors du premier essai, on a injecté une dose de 2,50 g de la suspension à 25 % soit 10 ml. Dans les deux premiers jours suivant l'injection, la sulfamidémie libre atteignait ou dépassait 40 mg/l, mais très rapidement, dès le troisième jour, le chiffre de la sulfamidémie commençait à baisser et à la fin de la première semaine, le chiffre était très bas chez la plupart des malades. Au douzième jour, le médicament n'était retrouvé qu'à une dose infime ou avait même disparu.

Ensuite, ces auteurs ont cherché s'il y avait un effet cumulatif, en répétant les injections sur le rythme hebdomadaire : l'étude de la sulfamidémie a montré qu'il n'y avait pas d'accumulation du produit et que, vers la fin de la première semaine, le taux de sulfamide libre retrouvé dans le sang était nettement insuffisant, voire nul.

Ainsi, lorsque la sulfaméthopyrazine est employé en sus-

pension à 25 % à la dose de 2,50 g, il était nécessaire, pour maintenir une sulfamidémie moyenne supérieure à 20 mg/l de rapprocher les injections : elles ne peuvent être espacées, même d'une semaine.

Les auteurs ont même essayé d'augmenter les doses, les portant à 5 et même 7 g de produit, mais ici encore, malgré une élévation initiale très importante de la sulfamidémie, celle-ci tombe, en moins d'une semaine, à un niveau très insuffisant.

Ces résultats ne permettent pas l'utilisation des suspensions de sulfaméthopyrazine sur un rythme bimensuel, qui est déjà bien peu espacé en matière de traitement de masse.

SCHNEIDER, LANGUILLON et CLARY envisagèrent alors l'emploi d'un sel de la sulfaméthopyrazine, l'acétyl-sulfaméthopyrazine.

A la différence de la sulfaméthopyrazine simple, l'étude de la sulfamidémie montrait que cette forme acétylée permettait d'obtenir une sulfamédémie constante et durable.

Dix malades ont reçu, une fois par semaine, 10 ml de la suspension d'acétyl-sulfaméthopyrazine à 23 %, soit une dose de 2 g de sulfaméthopyrazine.

Dès ces premiers essais, on a constaté que le produit

ne provoquait pas d'élévation initiale de la sulfamidémie. Bien plus, ce n'est que vers le troisième jour après l'injection que la sulfamidémie atteint son maximum qui se situe entre 10 et 15 mg/l, chiffre qui se maintiendra de façon assez constante chez certains malades jusqu'au quinzième jour après l'injection.

Cette sulfamidémie stable, étalée, répondrait beaucoup plus au traitement de "masse", mais elle était un peu faible ; c'est pourquoi, dans le deuxième temps, les auteurs ont injecté une dose de 4 g de cette suspension, en espaçant les injections de 15 jours : les résultats sont extrêmement satisfaisants puisque, sans plus provoquer que précédemment d'élévation initiale intempestive de la sulfamidémie, celle-ci se maintenait constamment égale à elle-même (20 à 25 mg par litre de sang) pendant toute la durée de 15 jours.

Ainsi, l'acétyl-sulfaméthopyrazine est la forme qui répond le mieux au but proposé. Les essais cliniques confirment, d'ailleurs, les prévisions de ces études biologiques :

Résultats thérapeutiques (À la date du 30 janvier 1960)

A- Traitement par les suspensions de sulfaméthopyrazine injectables : Dix malades, dont 4 atteints de forme tuber-

loïde, 5 de forme lépromateuse et 1 de forme indifférenciée, ont été traités depuis le 18 avril 1959, à la dose moyenne de 2,50 g par semaine.

Sur les quatre tuberculoïdes, deux ont été nettement améliorés, les deux autres beaucoup moins. Sur les cinq lépromateux, une très nette amélioration, deux légères améliorations et deux échecs. La forme indifférenciée n'a pas réagi au traitement.

Dans cette série, les résultats cliniques sont nettement inférieurs à ceux enregistrés dans les autres séries de traitement et cet échec partiel est expliqué par l'insuffisance de la sulfamidémie.

B- Traitement par les suspensions injectables d'acétyl-

sulfaméthopyrazine : Dix malades ont été traités depuis le 16 mars 1959 : tous ont été nettement améliorés ; ils se répartissent ainsi :

= cinq atteints de lèpre tuberculoïde, qui ont reçu pendant deux mois, 2 g, une fois par semaine, puis pendant les huit mois suivants, 4 g, deux fois par mois : un de ces malades a complètement guéri après huit mois et demi de traitement, ayant reçu une dose totale de 42 g de produit ; trois autres malades ont été considérable-

ment améliorés après l'administration de la même dose ; le dernier malade a aussi été très nettement amélioré, mais moins que les quatre autres.

= quatre atteints de lèpre lépromateuse, parmi lesquels deux ont été considérablement améliorés, les deux autres un peu moins ; chez un de ces malades, on n'a plus retrouvé de bacilles de HANSEN dans le mucus nasal après quelques mois de traitement.

= un atteint de lèpre indifférenciée, a lui aussi été remarquablement amélioré.

En raison de ces excellents résultats, ces auteurs ont continué à appliquer le même traitement chez d'autres malades et certains d'entre eux sont déjà améliorés après quelques semaines.

Très récemment, une ~~troisième~~ série d'essais avec l'acétyl sulfaméthopyrazine fut entreprise, avec l'idée d'arriver à espacer les injections sur un rythme mensuel : neuf malades ont déjà reçu 6 g tous les mois, après une dose totale de 24 g de produit, on a déjà constaté une nette amélioration de l'aspect clinique chez deux tuberculoïdes et un lépromateux.

Ainsi, alors que les suspensions de sulfaméthopyrazine provoquent une sulfamidémie initiale trop élevée et se montrent

incapables de maintenir une sulfamidémie valable pendant une période même d'une semaine, le dérivé acétylé, l'acétyl-suflaméthopyrazine, injecté à la dose de 4 g par voie intramusculaire, permet d'obtenir une sulfamidémie stable et durable pendant une période minimum de 15 jours et l'on est en droit de penser qu'il pourra être employé pour le traitement de "masse" de la lèpre.

C O N C L U S I O N

A côté des sulfones, les sulfamides ont trouvé une place assez importante dans le traitement de la lèpre, surtout depuis la découverte d'un nouveau sulfamide, la sulfaméthopyrazine.

Contrairement à la soluthiazomide, dont l'élimination rapide ne permet pas son utilisation pratique dans le traitement de "masse", la sulfaméthopyrazine a une remarquable tolérance et une élimination retardée permettant des prises espacées.

Après deux ans et demi d'essai de traitement avec la sulfaméthopyrazine, on a pu, en effet, vérifier que ce sulfamide, malgré un traitement prolongé est bien toléré et actif. Cette activité s'observe lorsque le médicament est administré à une dose adéquate qui permet de maintenir une sulfamidémie stable aux environs de 25 à 30 mg par litre de sang.

L'action de la sulfaméthopyrazine s'observe dans les trois formes cliniques de la maladie, elle est particulièrement nete dans les formes tuberculoïdes qui réagissent mieux à ce traitement qu'à toutes les autres thérapeutiques actuellement con-

nues de la maladie de HANSEN.

La posologie, la meilleure, consiste à administrer, tous les deux jours par voie buccale, 0,750 g de sulfaméthopyrazine (3 comprimés à 0,250 g). Dans les cas où ce mode de traitement est impossible, on peut employer des injections intra-musculaires de suspensions aqueuses d'acétyl-sulfaméthopyrazine à la dose de 4 g ou 5 g, à répéter deux fois par mois. Elles permettent d'obtenir une sulfamidémie stable, suffisante pour donner les mêmes résultats thérapeutiques que ceux observés lorsque le sulfamide est administré par voie orale. Cette méthode (injections espacées de suspensions insolubles) est surtout recommandable pour le traitement de "masse" dans certaines régions du monde.

Nous espérons que la sulfaméthopyrazine bénéficiera d'une expérimentation plus étendue qui précisera sa place exacte dans la thérapeutique anti-lépreuse.

Vu le Doyen

le Recteur
M. SARRAILH

M. BINET

Vu le Président
M. LAVIER

B I B L I O G R A P H I E

1- ALLER ATUCHA (J.F.)

Le sulfathiazol dans les manifestations lépreuses.
Rev. Assoc. suéd. Argentina -1945- 59 - 557 - 497 - 502.

2-- ARMIN NIEMEYER - Porto Alegre - Brésil :

Thérapeutique de la lèpre tuberculeuse par soluthiazamide
associé au stérogyl.

3- BASSET (A.) :

Etat actuel du traitement de la lèpre .
Semaine des Hopitaux : 76, 14 Nov 1952 page 3064.

4- BEAUDIMENT (R.) et LAVIRON (P.)

La lèpre - In medecine tropicale de M. VAUCEL page 1395.

5- CHAUSSINAUD (R.)

Aspect actuel du problème thérapeutique de la lèpre .
Bulletin de la Soc. Path. exotique : 44 - 1951 - page 1958.

6- CHORINE (M.V.)

Traitement de la lèpre par le para-amino-phényl-sulfamide-
Bulletin Ac. de médecine 1942, 126, 152 - 154.

- 7- d° : La lèpre et le sulfamide - Traitement des lésions lépreuses fermées par injections intra-dermiques de sulfamide.
Bull. Acad. Méd. 1942, 126, n° 34 - 35, 512, 514.
- 8- d° : Sulfamide dans la lèpre ; traitement des plaies, des brûlures, des ulcères et des maux perforants plantaires chez les lépreux.
Bull. Soc. Path. exotique 1943, 36, n° 1 - 2 , 45 - 46.
- 9- d° : Action thérapeutique du para-amino-phényl sulfamide et de l'acétamide employées soit séparément, soit associés dans la lèpre.
Bull. Soc. Path. exotique - Août 1945, n° 7 - 8 , 188 -195.

10- COCHRANE (R.G.)

Chimiothérapie de la lèpre - British medical journal :
1952, 4792, page 1220.

11- ERICKSON (P.T.)

La streptomycine, adjuvant de la sulfamidothérapie dans certaines manifestations lépreuses.
Int. Méd. Dig. Avril 1949, 54, n° 4 , 203 - 204.

12- FAGET (G.H.) JOHANSEN (F.A.) et ROSS (Sister H.)

Les sulfamides dans le traitement de la lèpre.
Public Health Rep. 1942, 1892.

13- FLANDIN (Ch.)

Dangers de la sulfamidothérapie dans la lèpre.
Soc. Med. Hôp. 1945 - 19 - 20 - 251 - 252.

14- FLANDIN (CH) BASSET (A.) et DUCOURNEAU (J.)

Un cas de septicémie lépreuse mortelle consécutive à la sulfamidothérapie.

Ann. Dumat. Syph. Juillet-Août 1945 n° 7 - 8 , 197.

15- LAVIRON (P.) et SCHNEIDER (J.)

Résultats d'essais de traitement de la lèpre par deux dérivés du Sulfathiazol.

Comm. présentée au Ve congrès intern. de la lèpre - La Havane, avril 1948, In J. of Leprosy, 1948, 16, 2, 275.

16- LAVIRON (P.) LAURET (L.) et SCHENEDER (J.)

Traitement de la lèpre par des injections espacées de DDS dans le chaulmoograte d'éthyle - Bull. Soc. Path. exotique 1951, 44, 5 - 6 , 285.

17- PAULUCCI (D.A.)

Expérience effectuée avec le soluthiazamide chez les lépreux du sanatorium colonia de Buenos-Aires - Eldia Medico 1947, 19, 2440.

18- ROLLIN - PELBOIS et PET.

Aspects cliniques et thérapeutiques de la lèpre.

Maroc médical, 317, 1951 page 843 - 849.

19- SCHNEIDER (J.)

Observation inédite d'un cas de tuberculose nuliaire traitée avec succès par la sulfaméthopyrazine. 1957.

20- SCHNEIDER (J.) LANGUILLON (J.) et CLARY (J.)

Traitement de la lèpre par un nouveau sulfamide : la

sulfaméthopyrazine- Premiers résultats - Bull. Soc. Path. exotique 1959, 52, 1, 47 - 52.

21- SCHNEIDER (J.) LANGUILLON (J.) et CLARY (J.)

Traitement de la lèpre par la sulfaméthopyrazine employée par voie orale et sous forme de suspensions injectables - 2^e note - Bull. Soc. Path. exotique séance du 9 mars 1960.

22- SCHNEIDER (J.) et Melle RAYROUX (J.)

Traitement de la lèpre par les suffones - Concentration sanguine et élimination urinaire de la DDS et d'un de ses dérivés après injections espacées de suspensions huileuses. Bull. Soc. Path. exot. 1950 - 43, 78, 452.

23- SCHNEIDER (J.) JARDIN (Cl.) JONCHÈRE (H.) RAUD (J.) TATE (J.)
PRIOLET (G.) et CHAVANM (P.)

Essais de nouvelles suspensions aqueuses de DDS pour injections - retard dans le traitement de la lèpre. Emploi de la carboxy-méthyl-cellulose, succédané stable de la gélose. Médecine tropicale 1959, 19, 1, 1 - 16.

24- SCHUPPLI : Schw. Med. W. 58 - 44 - 848.

Diag et Traitement T. III n° 7.
Juillet 1944 page 409.

25- SOUZA-LIMA (L.) et CASTRO CERQUEIRA (G.)

Traitement expérimental de la lèpre par le soluthiazamide-
Revista Brasileira de Leprologia 1945, 2, 97.

26- TATE (J.) RAUD (J.) et JONCHÈRE (H.)

Sulfamidémie chez le lapin et le cobaye après injections de sulfaméthopyrazine et de son dérivé acétyl.
Bull. Soc. Path. exotique - Séance du 9 Mars 1960.

